

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FEMİJEL 1.5 mg/2.5 g jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir 80 g'lık tüpte;

Etkin madde:

Estradiol 17 - β 0.048 g

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- FEMİJEL, östrojen eksikliğinin giderilmesi ve menopoza bağlı semptom ve rahatsızlıkların önlenmesi ve tedavisi,
- Menopoza bağlı ateş basması, terleme gibi vazomotor problemler, atrofik vulva-vajinit, dispareni, idrar kaçırma, uyku bozuklukları, postmenapozal osteoporoz tedavi ve profilaksisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Cetvel üzerinde belirtilen birim dozaj ölçüsü 2.5 gram jele tekabül eder. Genel başlangıç dozu günde bir defa 1 ölçü (1.5 mg estradiol içeren 2.5 g) jeldir.

- Her 4 haftada 3 hafta veya

- Ayda 25 gün kullanılır.

Hastaların büyük çoğunluğunda 2.5 gram jel (1 ölçü) etkili tedavi dozu sağlar. Şayet 1 ay sonra istenen etkinlik elde edilemezse, doz maksimum 5 gram jele (2 ölçü) çıkartılabilir. İdame tedavisinde en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

Femijel ile tedaviye başlanmadan önce başka bir hormon replasman tedavisi (HRT) uygulanıyorsa bu tedavi sonlandırılmalıdır.

Uygulama yolu:

FEMİJEL jel, omuzlar, kol, kalça gibi geniş deri bölgesine sürülür (göğüs veya vulval bölge hariç). Uygulama sabah veya akşam yapılmalıdır. Jel cetvelcik üzerinde yer alan kanal boyunca muntazam şekilde sıkılır ve vücudun yukarıda belirtilen uygun bölgesine uygulanır. Kullanımdan sonra 5 dakika kuruması beklenir. FEMİJEL kokusuzdur ve leke yapmaz. Çözücüsü alkol olduğu için mukozalara doğrudan uygulanmamalıdır.

Hasta uygulamayı kendisi yapmalıdır. Uygulama sonrasında 1 saat süreyle özellikle bir erkekle cilt temasından kaçınılmalıdır. Jelin uygulanmasından sonra en az 1 saate kadar cildin yıkanmasından ya da başka cilt ürünleri ile temasından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda, östrojenin metabolizmasında azalma olabilir. Bu hastalara östrojen tedavisi dikkatle uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanılmaz.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili özel doz ayarı yoktur. 65 yaş üzeri kadınlarda tedavi deneyimi sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bilinen, geçmişte var olan veya şüphelenilen meme kanseri,
- Bilinen veya şüphelenilen östrojene bağımlı kötü huylu tümörler (örn, endometriyal kanser),
- Gebelik veya gebelik şüphesi ve laktasyon devresinde,

- Tanı konulmamış genital kanamalar,
- Tedavi edilmeyen endometriyal hiperplazi,
- Geçmişteki veya mevcut venöz tromboemboli (örn. derin ven trombozu, pulmoner emboli),
- Bilinen trombofilik hastalıklar (örn. protein C, protein S veya antitrombin eksikliği, bkz. bölüm 4.4),
- Aktif veya yeni arteriyel tromboembolik hastalık (örn. anjin, miyokart enfarktüsü),
- Akut karaciğer hastalığı, veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmekte başarısız olduğu karaciğer hastalık öyküsü,
- Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık,
- Porfiri.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Menopoz sonrası belirtilerin tedavisinde, HRT sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için başlatılmalıdır. Her durumda risk ve yararların dikkatli bir değerlendirmesi en az yılda bir kez yapılmalıdır ve yarar riskten ağır bastığı sürece HRT'ye devam edilmelidir.

Erken menopoz tedavisinde HRT ile ilişkili risklere dair kanıtlar sınırlıdır. Genç kadınlarda düşük seviyedeki mutlak risk nedeniyle, bu kadınlardaki yarar-risk dengesi daha ileri yaştaki kadınlara göre daha uygun olabilir.

Tıbbi muayene ve takibi

HRT'ye başlamadan veya yeniden tesis etmeden önce hastanın ve ailenin tüm tıbbi öyküsü alınmalıdır. Fiziksel muayene (pelvik ve göğüs dahil) bu ürünün kontrendikasyonlar ve uyarılar/ önlemler bölümü dikkate alınarak yapılmalıdır. Tedavi sırasında, kadına özgü nitelik ve sıklıkta check-up periyodları önerilir.

Kadınlar göğüslerindeki değişiklikleri doktor ya da hemşirelere bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. göğüs kanseri). Uygun görüntüleme araçlarını içeren araştırmalar, örn. mamografi bireyin klinik ihtiyaçlarına göre kabul edilen mevcut tarama uygulamalarına göre yapılmalıdır.

Denetim gerektiren koşullar

Eğer aşağıdaki durumlardan herhangi biri mevcut, önceden meydana gelmiş, ve/veya hamilelik esnasında ya da önceki hormon tedavisinde kötüleşmiş ise, hasta yakından denetlenmelidir. Bu koşulların FEMİJEL ile tedavi esnasında tekrarlayabileceği ya da kötüleşebileceği dikkate alınmalıdır:

- Leyomiyom (rahim uru) ya da endometriyoz
- Tromboembolik hastalıklar için risk faktörleri (aşağıya bakınız)
- Östrojene bağlı tümörlerin risk faktörleri, örn. meme kanseri için 1. derece kalıtım
- Yüksek tansiyon
- Karaciğer hastalıkları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumla bağlı olan ya da olmayan şeker hastalığı
- Kolelityaz
- Migren ya da (ciddi) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematoz (SLE)
- Endometrial hiperplazi öyküsü (aşağı bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otoskleroz

Tedavinin acilen bırakılması için nedenler

Bir kontrendikasyon keşfedilmesi ve aşağıdaki durumlarda tedavi sonlandırılmalıdır:

- Karaciğer fonksiyonlarında bozulma veya sarılık
- Kan basıncında belirgin artış
- Yeni başlangıçlı migren tipi baş ağrısı
- Hamilelik

Endometrial hiperplazi ve karsinoma

- Östrojenler uzun süre tek başına uygulandığında sağlam bir uterusu olan kadınlarda endometrial hiperplazi ve karsinoma riski artar. Tedavi süresi ve östrojen dozuna bağlı olarak, sadece östrojen kullananlar arasında kullanmayanlara kıyasla 2-12 kat fazla endometrial kanser riskinde artış bildirilmiştir (bölüm 4.8'e bakınız). Tedavi durdurulduktan sonra risk en az 10 yıl devam edebilir.

- Her ay/28 gün döngüsünde en az 12 gün progesteron eklenmesi veya sürekli kombine östrojen-progesteron tedavisi gören histerektomize olmayan kadınlarda sadece HRT östrojen ile ilgili aşırı riski önler.
- Tedavinin ilk aylarında ani kanama ve lekelenme oluşabilir. Eğer ani kanama ya da lekelenme tedaviden bir süre sonra belirirse ya da tedavi sonlandırıldıktan sonra devam ederse endometriyal maligniteyi dışlamak için endometriyal biyopsiyi içerecek şekilde sebep araştırılmalıdır.
- Tek başına östrojen uygulaması endometriyoz kalıntı odaklarında premalign ya da malign dönüşümüne sebep olabilir. Bu nedenle, östrojen replasman tedavisine progesteron ilave edilmesi endometriyozdan dolayı endometriyoz kalıntısına sahip olduğu bilinen rahim ameliyatı geçirmiş kadınlarda değerlendirilmelidir.

Meme kanseri

Tüm kanıtlar, kombine östrojen-progesteron alan kadınlarda ve muhtemelen sadece HRT-östrojen alanlarda alınan HRT süresine bağlı olarak meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir.

Sadece östrojen tedavisi

WHI çalışmasında sadece HRT östrojen kullanan histerektomize kadınlarda meme kanseri riskinde artış olmadığı bulunmuştur. Gözlemsel çalışmalar çoğunlukla teşhis edilmiş meme kanseri riskinde, östrojen-progesteron kombinasyonlarını kullananlarda bulunandan daha düşük küçük bir artış bildirmiştir (bölüm 4.8'e bakınız).

Kombine östrojen-progesteron tedavisi

Randomize plasebo-kontrollü bir çalışma, Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) ve epidemiyolojik çalışmalar, kombine östrojen-progesteron HRT alan kadınlarda 3 yıl sonra belirgin hale gelen meme kanseri riski artışı olduğunu bulmuştur (bkz. bölüm 4.8).

Yüksek risk, kullanıma bağlı olarak birkaç yıl içinde belirgin hale gelir fakat tedavi kesildikten sonra birkaç yıl içinde (en fazla 5 yıl) normale döner.

HRT, özellikle östrojen-progesteron kombine tedavisi, meme kanserinin radyolojik teşhisini olumsuz etkileyebilen mamografik görüntülerin yoğunluğunu artırır.

Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha seyrek tir. Sadece HRT ürünleri ile uzun dönem (5-10 yıl) östrojen kullanımı over kanseri riskinde hafif bir artış ile ilişkilidir (bkz. bölüm 4.8). WHI çalışması da dahil olmak üzere bazı çalışmalar, kombine HRT'lerin uzun süre kullanımının benzer ya da biraz daha düşük bir risk oluşturabileceğini düşündürmektedir (bkz. bölüm 4.8).

Venöz tromboemboli

- HRT gelişen venöz tromboembolizmde (VTE) 1.3-3 kat risk artışı ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner emboli. Böyle bir olayın meydana gelmesi HRT'nin ilk yılından sonra daha olasıdır (Bkz. bölüm 4.8).
- Bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptir ve HRT riski de olabilir. Bu nedenle HRT bu hastalarda kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3).
- VTE için genellikle tanımlanan risk faktörleri, östrojen kullanımı, ileri yaş, majör cerrahi, uzun süreli immobilizasyon, obezite ($VKI > 30 \text{ kg/m}^2$), hamilelik/doğum sonrası dönemi, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kanserdir. VTE'de varisli damarların muhtemel rolü hakkında bir görüş birliği yoktur. Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahi sonrası VTE'nin önlenmesi için profilaktik tedbirler düşünülmelidir. Uzun süreli immobilizasyonun gerekeceği ve önceden planlanmış cerrahi takibi için HRT'nin geçici olarak 4-6 hafta erken durdurulması önerilmektedir. Kadın tamamen hareketlenene kadar tedavi yeniden başlatılmamalıdır.
- VTE geçmişi olmayan fakat genç yaşta tromboz geçirmiş birinci dereceden akrabası olanlarda, sınırlamaları ile ilgili dikkatli bir danışmanlık sonrası tarama önerilebilir (tarama ile trombofilik kusurların bir kısmı tanımlanır).
Eğer trombozlu aile fertlerinde olanlar dışında bir trombofilik kusur hasar tanımlanursa ya da hasar ciddiye (örn. antitrombin, protein S, protein C eksikliği ya da hasarların bir kombinasyonu) HRT kontrendikedir.
- Kronik antikoagülan tedavisi gören kadınlarda HRT kullanımının yarar ve riskinin dikkatle değerlendirilmesi gerekir.
- Tedavi başladıktan sonra VTE gelişirse, ilaç kesilmelidir.

Hastalar olası bir tromboembolik semptom (örn. bacağın ağrılı şişmesi, göğüste ani ağrı, nefes darlığı) fark ettiklerinde derhal doktorlarıyla temas kurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Koroner arter hastalığı (CAD)

Randomize kontrollü çalışmalarda kombine östrojen-progesteron ya da sadece östrojen içeren hormon replasman tedavisi (HRT) alan koroner arter hastalığı (CAD) olan ya da olmayan kadınlarda kalp krizine karşı koruyucu etkisini gösteren bulgular bulunmamaktadır.

Sadece östrojen :

Randomize kontrollü veriler sadece östrojen tedavisi alan histerektomize kadınlarda CAD riskinde artış bulmamıştır.

Kombine östrojen-progesteron tedavisi :

Kombine östrojen+progesteron içeren HRT kullanımı sırasında göreceli CAD riski hafifçe artar. Temel olarak mutlak CAD riski fazlasıyla yaşa bağlıdır, östrojen + progesteron kullanımına bağlı CAD'nin ekstra vaka sayısı menopoza yakın sağlıklı kadınlarda oldukça düşüktür, fakat ilerleyen yaşla birlikte artar.

İskemik inme

Kombine östrojen-progesteron ve sadece östrojen tedavisi iskemik inme riskinin 1.5 kata kadar artışıyla ilişkilidir. Bağlı risk yaş ya da menopozdan sonraki zamanla değişmez. Ancak, temel inme riski kuvvetle yaşa bağlıdır, HRT kullanan kadınlarda genel inme riski yaşla birlikte artar (Bkz. bölüm 4.8).

Diğer koşullar

- Östrojenler ödeme neden olabilir ve bu nedenle kalp veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatle izlenmelidir.
- Önceden hipertrigliseridemi mevcut olan kadınlar östrojen replasman tedavisi ya da HRT sırasında yakından takip edilmelidir, bu koşullarda nadir durumlarda östrojen tedavisiyle birlikte pankreatite neden olan plazma trigliseridlerinin büyük artışları bildirilmiştir.
- Östrojenler, proteine bağlı iyot (PBI), T4 düzeyleri (kolon ile ya da radyo-immünomiktar tayini ile) ya da T3 düzeyleri (radyo-immünomiktar tayini ile) ile ölçülen dolaşımdaki toplam tiroit hormon artışına neden olan tiroid bağlayıcı globulini (TBG) artırır. Yükselmiş TBG'yi yansıtan T3 reçine tutulumu azalır. Serbest T4 ve serbest T3 konsantrasyonları değişmez. Diğer bağlayıcı proteinler örn. sırasıyla dolaşımdaki kortikosteroidlerin ve seks hormonlarının artmasına neden olan kortikoid

bağlayıcı globulin (CBG), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) serumda yükselmiş olabilir. Serbest veya biyolojik aktif hormon konsantrasyonları değişmez. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjiyotensinojen / renin substratı, alfa-1-antitripsin, seruloplazmin).

- HRT kullanımı zihinsel fonksiyonu geliştirmez. Devamlı olarak kombine ya da sadece östrojen HRT kullanmaya başlayan 65 yaş üstü kadınlarda WHI çalışmasının muhtemel demans riskini arttırdığına dair kanıtlar vardır.

FEMİJEL her bir 80 g'lık tüpte 32.00 g etanol içermektedir. Etil alkolün topikal kullanımı için herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bariyer yapısını ya da fonksiyonu değiştiren yüzey aktif ajanlarla (örn. sodyum lauril sülfat) ya da diğer ilaçlarla muamele deriye bağlanan ilacı çıkarabilir, transdermal maddeyi değiştirebilir. Bu nedenle hastalar, kuvvetli cilt temizleyicileri ve deterjan (örn. benzalkonyum ya da benzotonyum klorür ürünleri), yüksek oranda alkol içeren cilt ürünleri (astrijenler, güneş koruyucu ürünler) ve keratolitiklerin (örn. salisilik asit, laktik asit) kullanımından kaçınılmalıdır.

Cilt yapısını değiştiren (örn. sitotoksik ilaçlar) cilt ürünlerinin aynı anda kullanımından kaçınılmalıdır.

Östrojen metabolizması, özellikle sitokrom P450 enzimleri, antikonvülzanlar (örn. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve anti-infektifler (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) gibi ilacı metabolize eden enzimleri indüklediği bilinen maddelerin eş zamanlı kullanımıyla artabilir.

Ritonavir ve nelfinavir, kuvvetli bir inhibitör olarak bilinmelerine rağmen, steroid hormonlarla beraber kullanıldığında ters özellik gösterir. St. John's wort (*Hypericum Perforatum*) içeren tıbbi ürünler, östrojen metabolizmasını indükleyebilir.

Transdermal uygulamada, karaciğerde ilk geçiş etkisi önlenir ve bu nedenle, enzim indükleyicileri tarafından transdermal olarak uygulanan östrojenler HRT, oral hormonlardan daha az etkilenir.

Östrojenlerin ve progesteronların metabolizmasındaki artış klinik olarak etkinin azalmasına ve uterus kanama profilinde değişikliğe neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

FEMİJEL hamilelikte kesinlikle kullanılmamalıdır. FEMİJEL tedavisi sırasında hamilelik meydana gelirse, tedavi derhal kesilmelidir.

Östrojene yanlılıkla fetal maruz kalma ile ilgili bugüne kadarki epidemiyolojik çalışma sonuçları, fetotoksik etkilerin teratojenik olmadığını gösterir.

Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler genellikle hafiftir ve nadiren tedaviden vazgeçmeyi gerektirir.

İstenmeyen etkiler, varsa, genellikle tedavinin ilk aylarında meydana gelir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir :

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Menopozda kullanılan HRT ürünlerinde gözlenen istenmeyen etkiler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir :

Sistem	Yaygın > 1/100 ila < 1/10	Yaygın olmayan >1/1.000 ila < 1/100	Seyrek > 1/10.000 ila < 1/1.000
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Glukoz intoleransı
Psikiyatrik hastalıklar		Depresyon, Ruh halinde ani değişimler	Libidoda değişimler
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Vertigo, Migren	Epilepsinin şiddetlenmesi
Vasküler hastalıklar		Venöz tromboembolik hastalık	Arteriyel hipertansiyon
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, Karın ağrısı	Flatulans Kusma	
Hepato-bilier hastalıklar			Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kaşınıtı	Cilt soluklaşması, Akne
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Memede şişlik/ağrı Meme büyümesi Ağrılı adet görme Menoraji Rahim kanaması Vajinal akıntı, Endometriyum hiperplazisi	İyi huylu meme neoplazmı Artan rahim hacmi Leyomiyom Vajinit / vajinal kandidiyazis	Galaktore
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Kiloda artış veya azalma, Periferik ödemle birlikte sıvı tutulması	Asteni	Anaflaktik reaksiyon (geçmişte alerjik reaksiyon öyküsü olan kadınlarda)

Diğer advers reaksiyonlar östrojen / progesteron tedavisi ile birlikte bildirilmiştir:

- Safra kesesi hastalığı
- Deri ve deri altı hastalıkları : Kloazma, eritema multiforme, eritema nodozum, vasküler purpura.
- 65 yaş üstü hastalarda muhtemel bunama (Bkz. bölüm 4.4).

Meme kanseri riski

- 5 yıldan fazla kombine östrojen- progesteron tedavisi gören kadınlarda meme kanseri olma riski 2 kata kadar artmıştır.
- Sadece östrojen tedavisi alanlarda herhangi bir risk artışı, östrojen-progesteron kombinasyonu alanlardan oldukça az görülmüştür.
- Risk seviyesi kullanım süresine bağlıdır (Bkz. bölüm 4.4).
- En büyük randomize plasebo-kontrollü çalışma (WHI-çalışması) ve en büyük epidemiyolojik çalışma (MWS) sonuçları sunulmaktadır.

Milyon Kadın Çalışması (Million Woman Study) – 5 yıllık kullanımdan sonra meme kanserinin tahmini riski

Yaş aralığı (yıllar)	5 yıllık bir periyotta*1 HRT'yi hiç kullanmayan 1000 kişi başına ilave durumlar	Risk oranı & %95 CI #	5 yılda 1000 HRT kullanıcısı başına ilave durumlar (%95 CI)
		Sadece östrojen HRT	
50 - 65	9 - 12	1.2	1 – 2 (0-3)
		Kombine östrojen - progesteron	
50 - 65	9 - 12	1.7	6 (5-7)
#Genel risk oranı. Risk oranı sabit değildir ama kullanım süresinin uzatılması ile artacaktır. Not: Meme kanseri oluş sıklığı AB ülkelerinde farklılık gösterdiğinden, meme kanseri ilave vaka sayısı da orantılı olarak değişecektir.			

**1 : Gelişmiş ülkelerde temel alınan oluş sıklık oranları*

ABD WHI çalışmaları - 5 yıllık kullanımdan sonra meme kanseri ek riski

Yaş aralığı (yıllar)	5 yılda plasebo kolunda 1000 kadın başına oluş sıklığı	Risk oranı & %95 CI #	5 yılda 1000 HRT kullanıcısı başına ilave durumlar (%95 CI)
		Sadece CEE (konjuge ekuin östrojen) östrojen	
50 - 79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6 – 0)*2
		CEE + MPA östrojen – progesteron ‡	
50 - 79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

‡ Analiz, çalışmadan önce HRT kullanmamış kadınlarla sınırlandırıldığı zaman tedavinin ilk 5 yılında belirgin risk artışı olmadığını; 5 yıl sonra riskin kullanmayanlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir.

*2: Meme kanseri riskinde artış göstermeyen rahmi olmayan kadınlardaki WHI çalışması.

Endometrial kanser riski

Menopoz sonrası rahmi olan kadınlar

Endometrial kanser riski, HRT kullanmayan rahmi olan her 1000 kadında 5'dir.

Rahmi olan kadınlarda sadece östrojen HRT kullanımı önerilmez çünkü endometrial kanser riskini artırır (Bkz. bölüm 4.4).

Sadece östrojen kullanımı süresine ve östrojen dozuna bağlı olarak, epidemiyolojik çalışmalarda endometrial kanser riski artışı 50-65 yaş arasındaki her 1000 kadında teşhis edilen 5 ve 55 ekstra durumdan farklıdır.

Sadece östrojen tedavisine her döngüde en az 12 gün progesteron ilave ederek risk artışı önlenabilir. Milyon kadın çalışmasında (MWS) 5 yıl kombine HRT kullanımı (ardışık veya sürekli) endometrial kanser riskini arttırmaz (1.0 RR (0.8-1.2)).

Over kanseri

Uzun süre sadece östrojen veya kombine östrojen-progesteron kullanımı over kanseri riskinin kısmen artışıyla ilgilidir. Milyon Kadın Çalışmasında (MWS) HRT 5 yıl içinde 2500 kullanıcı başına 1 ekstra durumda sonuçlanmıştır.

Venöz tromboembolizm riski

HRT, gelişen venöz tromboembolizmin (VTE) 1.3-3 kat artan bağıl riskiyle ilişkilidir, örn. derin ven trombozu ya da pulmoner emboli. HT kullanımının ilk yılında böyle bir olayın meydana gelmesi daha olasıdır (Bkz. bölüm 4.4). WHI çalışmasının sonuçları aşağıda sunulmaktadır:

Kombine WHI çalışmaları – 5 yıllık VTE kullanımının ilave riski

Yaş aralığı (yıllar)	5 yılda plasebo kolunda 1000 kadın başına oluş sıklığı	Risk oranı & %95 CI	1000 HRT kullanıcısı başına ilave durumlar
Sadece oral östrojen*3			
50 - 59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3 – 10)
Oral kombine östrojen – progesteron ‡			
50 - 59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

3* Rahmi olmayan kadınlarda çalışma

Koroner arter hastalığı riski

Koroner arter hastalığı riski 60 yaşın üzerindeki kombine östrojen-progesteron kullananlarda hafifçe artar (Bkz. bölüm 4.4).

İskemik inme riski

Sadece östrojen ve östrojen + progesteron tedavisi bağıl iskemik inme riskinin 1.5 kata kadar artışıyla ilişkilidir. Hemorajik inme HRT kullanımı esnasında artmaz.

Bağıl risk yaş veya kullanım süresine bağlı değildir, ancak temel risk fazlasıyla yaşa bağlıdır, HRT kullanan kadınlarda genel inme riski yaşla birlikte artar, Bkz. bölüm 4.4.

Kombine WHI çalışmaları - 5 yıllık kullanımda iskemik inmenin*4 ilave riski

Yaş aralığı (yıllar)	5 yılda plasebo kolunda 1000 kadın başına oluş sıklığı	Risk oranı & %95 CI	5 yılda 1000 HRT kullanıcısı başına ilave durumlar
50 - 59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1 – 5)

4* İskemik ve hemorajik inme arasında hiçbir ayırım yapılmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar.

Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Memelerde ağrı ya da servikal mukusun aşırı üretimi yüksek bir doz göstergesi olabilir, ancak akut doz aşımı bildirilmemiştir ve bir problem olması pek mümkün değildir. Östrojenin doz aşımı mide bulantısına neden olabilir ve çekilme kanaması meydana gelebilir. Özel antidotları yoktur ve semptomatik tedavi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğal ve yarı sentetik estrogenler (Yalın)

ATC kodu: G03CA03

Aktif madde 17- β estradiol kimyasal ve biyolojik olarak endojen insan estradiolü ile aynıdır. Menopozal kadınlarda östrojen üretim kaybının yerine geçer ve menopoz belirtilerini hafifletir.

17- β estradiol menopoz veya ovariyektomi sonrası kemik kaybını önler.

Klinik çalışma bilgisi

- Östrojen eksikliği belirtilerinin ve kanama paternlerinin hafifletilmesi

Menopozal belirtilerin hafifletilmesi tedavinin ilk birkaç haftasında elde edilmiştir. Düzenli çekilme kanaması oramı veya amenore, bireysel pozolojiye bağlıdır ve her hastaya göre değişebilir.

- Osteoporozun önlenmesi

- Menopozda östrojen eksikliği artan kemik döngüsüyle ve kemik kütleinde azalmayla ilişkilidir.

- Kemik mineral yoğunluğu üzerindeki östrojen etkisi doza bağımlıdır. Tedavi devam ettiği sürece korumanın etkili olduğu görülmektedir. HRT kesildikten sonra, kemik kütlesi tedavi edilmeyen kadınlarda benzer oranda kaybolur.
- WHI çalışması ve meta-analiz çalışmasının kanıtları, genelde sağlıklı bayanlara verilen HRT'nin tek başına ya da progesteronla kombine kullanımının, kalça, omur ya da diğer osteoporotik kırıkların riskini azalttığını göstermektedir. HRT düşük kemik yoğunluklu kadınlarda kırıkları ve/veya var olan osteoporozu önler, ancak bunun için kanıtlar sınırlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Farmakokinetik çalışmalar, uçucu bir solvent içinde derinin geniş bir alanına topikal olarak uygulandığında, hastanın yaşına bakılmaksızın yaklaşık % 10 estradiolün deri yoluyla damar sistemine absorbe olduğunu belirtmektedir.

Dağılım:

400-750 cm²'lik yüzey alanına günlük 2.5 g ya da 5 g 17- β estradiol uygulanması yaklaşık 3-5 gün sonra östrojen kan seviyelerinde kalıcı durumda dereceli bir artışa neden olur ve mutlak konsantrasyonlarda eşdeğer estradiol ve estronun dolaşımdaki seviyelerini sağlar ve adet döngüsünün erken orta foliküler fazında elde edilen kişilerce kendi oranında uygulanır.

17- β estradiol 17 menopoz sonrası kadına birbirini takip eden 14 gün süre ile bir kolun arka yüzeyine günde bir kez bilekten omuza uygulanmıştır.

12. gün estradiol ve estronun maksimum serum konsantrasyonları (C_{maks}) sırasıyla 117 pg/ml ve 128 pg/ml'dir.

12. gün 2.5 g 17- β estradiol uygulamasının ardından 24 saatlik doz aralığı boyunca zamana göre ortalaması alınmış serum estradiol ve estron konsantrasyonları ($C_{ortalama}$) sırasıyla 76.8 pg/ml ve 95.7 pg/ml'dir.

Biyotransformasyon:

Estradiol metabolizması özellikle estriol, estron ve konjuge metabolitleri altında karaciğerde yer alır (glukuronidler, sülfatlar). Bu metabolitler aynı zamanda enterohepatik sirkülasyona maruz kalırlar.

Tedavi durdurulduğunda, estradiol ve üriner konjuge estradiol konsantrasyonları yaklaşık 76 saatte başlangıca döner.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karbomer 934P

Trietanolamin

Etil alkol (% 96)

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Belirtilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 80 g'lık içi laklı alüminyum tüpte uygulama cetvelciği ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / İstanbul

Telefon : 0216 492 57 08

Faks : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI

215/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.04.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ